

Title	記憶・学習の分子レベルでの理解を目指した新規化学遺伝学技術の開発と制御
Sub Title	Development of a novel chemogenetic tool for the regulation of synaptic plasticity that underlies learning and memory.
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	私たちの脳内に存在する無数の神経細胞は「シナプス」を介して互いに結合することで、記憶・学習に必須な神経回路網を構築する。そのため、シナプスの形成過程や動作原理を分子レベルで明らかにすることは、記憶・学習の実体を理解する上で重要である。私たちはこれまで、シナプスの形成および機能の人為的制御をめざした化学遺伝学的技術の開発を進めてきた (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022)。具体的には、運動記憶学習を支える小脳シナプス回路において、その可塑性変化を担う代謝調節型グルタミン酸受容体(mGlu1)を対象とし、合成化合物により選択的に活性化させるデザイナーmGlu1を設計した。興味深いことに、合成化合物によって活性化されるデザイナーmGlu1を、細胞選択的ウイルスベクターを用いて小脳内の様々な種類の神経細胞に発現させると、それぞれの神経細胞選択的にmGlu1活性を制御することに成功した (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022)。さらに、この系を駆使し個体行動レベルでの介入を試みるため、合成化合物の脳全域への投与技術の改善を進めてきたが、残念なことに、個体行動に対する十分な制御効果が得られなかった。今後、合成化合物の脳移行性システムの開発を進めることで、新規化学遺伝学技術を駆使した、シナプス機能および記憶・学習の分子的理解に迫りたい。 Neurons in our brain form neural circuits essential for learning/memory by connecting with each other through “synapses”. Therefore, understanding the molecular mechanisms behind synapse formation and function is crucial for comprehending the nature of learning/memory. Our research has focused on developing chemogenetic techniques aimed at artificially controlling synapse formation and function (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022). Specifically, we designed a designer metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) that can be selectively activated by synthetic compounds, targeting mGlu1 involved in the synaptic plasticity supporting motor learning/memory in the cerebellar synaptic circuit. Interestingly, when the designer mGlu1 activated by synthetic compounds was expressed in various types of neurons in the cerebellum using a cell-selective viral vector, we successfully controlled mGlu1 activity selectively in each type of neuron (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022). Furthermore, we have been improving the technique for administering synthetic compounds to the entire brain to attempt intervention at the level of individual behavior. Unfortunately, we have not achieved sufficient control over individual behavior. In the future, by developing a drug delivery system for synthetic compounds, we aim to delve into the molecular understanding of synapse function and memory learning using our novel chemogenetic techniques.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0046

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,500千円
	氏名	掛川 渉	氏名（英語）	Wataru Kakegawa		
研究課題（日本語）						
記憶・学習の分子レベルでの理解を目指した新規化学遺伝学技術の開発と制御						
研究課題（英訳）						
Development of a novel chemogenetic tool for the regulation of synaptic plasticity that underlies learning and memory.						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
掛川渉（Wataru Kakegawa）		医学部・医学科・生理学I 教室・准教授				
伊藤政之（Masayuki Itoh）		医学部・医学科・生理学I 教室・助教				
三浦会里子（Eriko Miura）		医学部・医学科・生理学I 教室・特別研究員				
1. 研究成果実績の概要						
私たちの脳内に存在する無数の神経細胞は「シナプス」を介して互いに結合することで、記憶・学習に必要な神経回路網を構築する。そのため、シナプスの形成過程や動作原理を分子レベルで明らかにすることは、記憶・学習の実体を理解する上で重要である。私たちはこれまで、シナプスの形成および機能の人為的制御をめざした化学遺伝学的技術の開発を進めてきた (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022)。具体的には、運動記憶学習を支える小脳シナプス回路において、その可塑性変化を担う代謝調節型グルタミン酸受容体(mGlu1)を対象とし、合成化合物により選択的に活性化させるデザイナーmGlu1を設計した。興味深いことに、合成化合物によって活性化されるデザイナーmGlu1を、細胞選択的ウイルスベクターを用いて小脳内の様々な種類の神経細胞に発現させると、それぞれの神経細胞選択的にmGlu1活性を制御することに成功した (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022)。さらに、この系を駆使し個体行動レベルでの介入を試みるため、合成化合物の脳全域への投与技術の改善を進めてきたが、残念なことに、個体行動に対する十分な制御効果が得られなかった。今後、合成化合物の脳移行性システムの開発を進めることで、新規化学遺伝学技術を駆使した、シナプス機能および記憶・学習の分子的理解に迫りたい。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Neurons in our brain form neural circuits essential for learning/memory by connecting with each other through “synapses”. Therefore, understanding the molecular mechanisms behind synapse formation and function is crucial for comprehending the nature of learning/memory. Our research has focused on developing chemogenetic techniques aimed at artificially controlling synapse formation and function (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022). Specifically, we designed a designer metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) that can be selectively activated by synthetic compounds, targeting mGlu1 involved in the synaptic plasticity supporting motor learning/memory in the cerebellar synaptic circuit. Interestingly, when the designer mGlu1 activated by synthetic compounds was expressed in various types of neurons in the cerebellum using a cell-selective viral vector, we successfully controlled mGlu1 activity selectively in each type of neuron (Ojima, Kakegawa et al., Nature Commun, 2022). Furthermore, we have been improving the technique for administering synthetic compounds to the entire brain to attempt intervention at the level of individual behavior. Unfortunately, we have not achieved sufficient control over individual behavior. In the future, by developing a drug delivery system for synthetic compounds, we aim to delve into the molecular understanding of synapse function and memory learning using our novel chemogenetic techniques.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）			学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）	

Dewa, K., Arimura, N., Kakegawa, W., Itoh, M., Adachi, T., Miyashita, S., Inoue, Y.U., Hizawa, K., Hori, K., Honjoya, N., Yagishita, H., Taya, S., Miyazaki, T., Usui, C., Tatsumoto, S., Tsuzuki, A., Uetake, H., Sakai, K., Yamakawa, K., Sasaki, T., Nagai, J., Kawaguchi, Y., Sone, M., Inoue, T., Go, Y., Ichinohe N., Kaibuchi, K., Watanabe, T., Koizumi, S., Yuzaki, M., Hoshino, M.	Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation.	Nature Communications	2024.2
Nonaka, H., Sakamoto, S., Shiraiwa, K., Ishikawa, M., Tamura, T., Okuno, K., Kondo, T., Kiyonaka, S., Susaki, A.E., Shimizu, C., Ueda, R.H., Kakegawa, W., Arai, I., Yuzaki, M., Hamachi, I.	Bioorthogonal chemical labeling of endogenous neurotransmitter receptors in living mouse brains.	PNAS	2024.1
Saegusa, C., Kakegawa, W., Miura, E., Aimi, T., Mogi, S., Harada, T., Yamashita, T., Yuzaki, M., Fujioka, M.	Brain-specific angiogenesis inhibitor 3 is expressed in the cochlea and is necessary for hearing function in mice.	International Journal of Molecular Sciences	2023.12
Kakegawa, W.	A novel chemogenetic approach for understanding the molecular basis of learning and memory.	第46回 日本神経科学学会大会	2023.8